Disorders of heme synthesis ودى مجموعة من الامراض بنسميها porphyrios (genetic disorders rarely acquired due to defect of one or more enzymes of heme synthesis)

بما ان اشهر مكانين بيصنعوا heme هما ال liver & RBCs precursors يبقى انا عندى نوعين من ال porphyrios

RBCs precursors : erythropoitic porphyrios : congenital porphyria

Liver : hepatic porphyrios

طب ايه اعراض ال porphyria ؟

- لو كان block : early in the pathway : اللى هيزيد هما ALA & PBG
- لو ال block : late in pathway : اللى هيزيد هما porphyrinogens
- ال early block : acute symptoms : acute abdominal pain

عشان ال ALA , PBG : toxic to CNS as they inhibit ATPase
بيصنع ويكسر ال ATP عشان التفاعل reversible
وبالتالى بيقل ATP فى ال CNS وتعمل neuro psychiatric disorders
لو ال block : late in pathway هيتجمع porphyrinogen وهيعملوا مجموعة من الاعراض اسمها photosensitivity (حساسية مفرطة للضوء)
لو واحد اتعرض للشمس يجيله sun burn وتتحول لقرحة ulcer ثم scare وتعمل تشوهات فى الجلد
والسبب ان ال porphyrinogenدى بيحصلها oxidation فى جسمى وتدى porphyrins اللى بتتجمع under the skin و أول ما تتعرض للضوء تعمل release of free radicals اللى بتعمل damage of lysosomes وده يعمل release of lysosomal enzymes وهى دى اللى بتعمل photosensitivity
وال porphorinogen لما تتحول ل porphorins (colored) تتجمع فى ال teeth وتخلى لونها pink وكمان تنزل فى ال urine وتخلى لونه pink

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

هبدأ بال congenital erythropoitic poephyria .. والانزيم اللى بيحصله defect هو uroporphyrinogen 2 synthase اللى كان بيحول ال hydroxymethyl bilane الى uroporphorinogen 2

- هيزيد ال uroperphorinogen 1 وده spontaneous من ال hydroxymethyl betaine اللى زايد هو كمان
- هتبقى اعراضه photosensitivity وال teeth & urine هيبقى لونهم pink

---

تانى حاجة porphyria cutanea tarda .. وده نقص فى ال uroperphorinogen decarboxylase اللى كان بيحول uro1&3 الى copro 1 &3

- هيزيد uro 1 & 3
- يعمل photosensitivity ودى hepatic

ندخل على ال acute intermittent porphyria .. يعنى بتروح وتيجى

- نقص فى PBG deaminase ف اللى هيزيد PBG
- ومعاه acute symptoms

اخر نوع اسمه porphyria
ده نقص ferrochelatase اللى هيزيد protoporphyrin 4

فى مرضين مرسومين فى ال diagram ومش موجودين فالجدول :

- واحد اسمه hereditary coproporphyria .. وده نقص coproporphyrinogen oxidase

- والتانى اسمه variegate porphyria وده نقص protoporphyrinogen oxidase

فى ادوية بتزود الاعراض بتاعة ال porphyria زى ال alcohol وزى ال griseofulvin وهو antifunal drug (مضاد للفطريات) .. وزى ال barbiturates (منومات) .. وال estrogen (اقراص منع الحمل)

- والسبب ان الادوية دى require cytochrome p450 وعشان اصنعه فى ال liver لازم امشى ال heme pathway وهو اصلا فى انزيم مش موجود ، فهفضل ازود اللى قبله وازود الاعراض

ندخل على ال lead poisoning (التسمم بالرصاص)
وأشهر سبب ليه كان عوادم السيارات بس البنزين دلوقتى lead free
وموجود دلوقتى فى ورق الجرايد
وبيعمل defect فى ال ferrochelatase و ال ALA dehydrogenase وبيسبب anemia & learining proplems

و ال treatment of porphyria : injection of hemine (synthetic heme)
وده زى ال heme بس عنده ferric iron وبيعمل feed back inhibition of ALA synthase

نبدأ فى ال heme catabolism
بيحصل على 3 stages :

1- In RAS
2- In liver
3- In intestine

ال RAS هى tissue macrophages (reticulu endothelial system)
لو انا عاوز اعمل catabolism of heme همسك اكتر حتة فيها heme :
hemoglobin of RBCs
ال life span بتاعتها 120 يوم – 4 شهور
فى نهاية ال life spanبتاعتها بيحصلها uptake by RAS بتاع ال liver , spleen & bone marrow
و ال RAS of spleenهيعمل lysis of cell membrane فيطلع ال hemoglobin واقسمه لحاجتين : ptn part (globin) & heme
ال globin يا اما اكسره ل A.A او استخدمه زى ماهو فى ال resynthesis of hemoglobin
ال heme بيشتغل عليه انزيم اسمه microsomal heme oxygenase (HO) ..
الانزيم ده هيدخل O2 هيطلع ferric ion و CO (التفاعل الوحيد فى جسمى ال بيطلع CO)
ويدخل NADP ويطلع NADPH+H
وال CO ده جه من ال alpha methenyl group وكده انا فتحت ال ring بتاعة ال hemeوهعمل oxidation of ferrous هحوله ل ferric iron
والمركب اللى نتج ال ring بتاعته مفتوحة هسميه Biliverdin (green) هيشتغل عليه biliverdin reductase .. بيستخدم NADPH,H+ ويطلع NADP ويتحول الى bilirubin (yellow)
ال bilirubin اللى كونته ده unconjugated .. indirect .. insoluble .. hemobilirubin

وعشان ال bilirubin ده insoluable لازم اشيلها على albumin فى الدم

(بس كمية ال albumin اللى فى جسمى محدودة و قدرته على شيل ال bilirubin محدودة .. بيشيل لحد 20mg/dL ولو ال bilirubin عدى النسبة دى هيفضل فى الدم ويعدى ال BBB عشان هو hydrophobic ويعمل حاجة اسمها kernicterus (ker : brain – nicterus: yellowish)
وطالما هو insoluble يبقى not excreted in urine

ندخل بقى على ال liver

- Uptake
- Conjugation
- Secretion

أول حاجة ياخد ال bilirubin ويخلى ال albumin بره by facilitated transport و جواه ال bilirubin بتبقى متشالة مع protein اسمه ligandin
ندخل على ال conjugation : لازم اشبك فى حتة ليها polarity in bilirubin : 2 propionate .. هشبك فيه glucuronic acid وهجيبها من ال active glucuronate donor اللى هو UDP-glucuronate
هحط أول glucuronate و أكوّن monoglucuronide
و أحط التانية أكوّن diglucuronide .. ال هو conjugated bilirubin
واللى بيعمل كده اسمه glucuronyl-transferase .. والانزيم ده induced by drugsزى ال phenobarbital وال glucose

ال digluconide : is excreted in urine, water soluble, not bound to albumin , can’t cross BBB

الخطوة التالتة : secretion
بنزل bilirubin فى ال bile واخزنه فى ال gall bladder و دى active يعنى محتاج carrier & ATP
وال secretion هى ال limiting step

ندخل على ال intestine
أكلت fatty meal ومحتاج bile salts : هيحصل contraction لل wall of bladder .. ونزلت biliven juice فى ال intestine محملاً بالـ bilirubin
وابدأ ال stage 3 من خلال ال intestinal bacteria "اللى بتعمل اول خطوة" تعمل deconjugation .. بشيل 2 glucuronate اللى انا حطيتهم اساسا عشان اخليه water soluable وينزل فى ال bile فخلاص مش محتاجهم
الخطوة التانية ان اعمل reduction ويتحول لـ sterco bilinogen ..
(sterco means stools) .. او urobilinogen .. فى ال urine

ال sterco bilinogen بينزل فى ال stool ويتعرض لل air ويتحول لمركب اسمه stercobilin وهو المسئول عن ال color of stool
ال urobilinogen موجود فى ال cavity of intestine فيحصله absorption ويرجع ال liver تانى بالـ entero hepatic circulation وانزله تانى فى ال bile .

وممكن ال stercobilinogen يعمل escape from hepatic circulation ويروح داخل على ال systemic circulation ويوصل ال kidney وتعمله excretion in urine .. و أول ما يتعرض لل air يتحول ل urobilinogen وده بيفسر ليه بيحصل darkening of urine مع الوقت

طب ليه ال conjugated بسميها indirect .. وال conjugated بسميها direct ؟
= لازم افهم ال van den Bergh reaction :
بيعتمد انه عايز يقيس ال bilirubin بتاعة الدم
واحنا اخدنا ان اى حاجة لازم اقيسها لازم تبقى colored
طب ال bilirubin مالوش color ، فلازم احطله reagent اسمه Diazo reagent
بيتحط على ال serum وتتفاعل مع ال bilirubin ويدينى violet color
- لو انا بقيس ال conjugated bilirubin اللى هو water soluable .. فلما اضيف ال diazo هيدينى violet color

- والعكس مع ال unconjugated .. فلازم احط مادة على ال unconjugated عشان احوله ل water soluble
بحط مادة اسمها methanole .. والمرة دى لما أحط اللون هيظهر بس ظهر بعد ما حطيت metanole (indirectly)

فلو انا عايز اقيس ال bilirubin هجيب انبوبتين واحدة اسميها direct والتانية indirect واحط بلازما فى الاتنين
الانبوبة ال direct هحط diazo : هتقيس conjugated بس
ال indirect هحط methanole وبعدين diazo : هتقيس الاتنين conjugated & unconjugated

(conjugated bilirubin gives reaction indirect as well as direct)
Un conjugated gives only the indirect

Unconjugated = direct + indirect